

# Vorsicht Hypoglykämie!

Schreckgespenst für Diabetiker

**Bei der Diabetestherapie kommt es darauf an, den Blutzucker sicher zu senken sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren zu minimieren. Eine gute Einstellung des Blutzuckers sollte immer unter Vermeidung von Hypoglykämien erfolgen. Im folgenden Beitrag geht es um Häufigkeit, Definition, Symptomatik, Komplikationen und Risikofaktoren sowie praktische Aspekte bei der Therapie und Vermeidung von Hypoglykämien.**

**Dirk Müller-Wieland**

Schwere Hypoglykämien treten bei Patienten mit Typ-1-Diabetes rund 0,6- bis 1,7-mal pro Jahr auf. In der grossen DCCT-Studie (Diabetes Control and Complications Trial) waren es 0,6 pro Jahr, wobei in dieser Studie Patienten, die bereits zuvor schwere Hypoglykämien erlitten hatten, ausgeschlossen waren (1, 2). Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sind schwere Hypoglykämien deutlich seltener (3, 4). Hier gibt es eine grosse Schwankung bei den Angaben. Da die Zahl der Patienten mit Typ-2-Diabetes zirka 10- bis 20-mal grösser ist als die Zahl der Patienten mit Typ-1-Diabetes, ist jedoch die absolute Zahl von Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetikern höher.

## MERKSÄTZE

- ❖ Wie häufig Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetikern tatsächlich sind, ist nicht genau bekannt.
- ❖ Hypoglykämiesymptome können bei älteren Typ-2-Diabetikern schwächer ausgeprägt sein.
- ❖ Bei Patienten mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sollten unbedingt Blutzuckerwerte  $< 3,3$  mmol/l (60 mg/dl), besser  $< 5,0$  mmol/l (90 mg/dl) vermieden werden!
- ❖ Ein Blutzuckertest vor dem Autofahren ist vor allem für Patienten unter Insulintherapie sinnvoll.
- ❖ Die wichtigste Massnahme zur Vermeidung von Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist der Einsatz oraler Medikamente, die nicht zu Hypoglykämien führen, wie Metformin sowie DPP-4- und SGLT-2-Hemmer.

Milde Hypoglykämien werden bei Patienten mit Typ-1-Diabetes etwa 2-mal pro Woche beobachtet und stellen eine Dunkelziffer bei Patienten mit Typ-2-Diabetes dar. Insbesondere bei Patienten mit Typ-1-Diabetes tritt die Hälfte aller hypoglykämischen Episoden in der Nacht auf.

### Definition einer Hypoglykämie

Es gibt unterschiedliche Definitionen von Hypoglykämien. Kriterien sind dabei, ob Mithilfe erforderlich war, ob eine Hypoglykämie biochemisch validiert wurde und ob hypoglykämiebedingte Symptome auftraten, wie zum Beispiel bei Blutzuckerwerten unter 2,8 mmol/l (50 mg/dl). Eine Arbeitsgruppe der American Diabetes Association (ADA) hat eine sinnvolle und pragmatische Klassifikation von Hypoglykämien vorgeschlagen (5). Diese Einteilung ist in *Tabelle 1* zusammenfassend dargestellt.

Eine schwere Hypoglykämie wird insbesondere durch die Erforderlichkeit von Fremdhilfe definiert. Dann gibt es bei verifizierten Blutzuckerwerten  $\leq 3,9$  mmol/l (70 mg/dl) entweder symptomatische oder asymptomatische Hypoglykämien. Ein Bericht von Symptomen, ohne dass diese biochemisch verifiziert worden sind, entspricht einer «wahrscheinlichen Hypoglykämie». Wichtig ist die «Pseudo-Hypoglykämie», die mit dem Patienten besprochen werden muss. Hier nehmen die Patienten typische Hypoglykämiesymptome wahr, aber der Blutzucker ist  $> 3,9$  mmol/l (70 mg/dl).

### Symptomatik einer Hypoglykämie

Grundsätzlich werden Symptome, die durch das autonome Nervensystem bedingt sind, unterschieden von neuroglykopenischen Symptomen des ZNS. Diese sind in *Tabelle 2* zusammengefasst. Aus dieser Zusammenfassung geht hervor, dass insbesondere die neuroglykopenischen Symptome «chamäleonartig» auftreten können. Der Arzt sollte immer daran denken.

### Komplikationen bei Hypoglykämien

Zu den neurologischen Komplikationen zählen epileptische Anfälle, ataktische Bewegungsstörungen und transiente Hemiplegien. Auch eine fokale neurologische Symptomatik ist möglich und insbesondere auch eine Amnesie, die sich klinisch wie ein «Locked-in-Syndrom» manifestieren kann (4). Ob Hypoglykämien langfristig zu intellektueller Entwicklungsverzögerung oder eingeschränkter Leistungsfähigkeit führen können, ist in prospektiven Studien, wie zum Beispiel der DCCT-Studie, bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nicht belegt worden (6). Im Moment wird davon ausgegangen, dass

Tabelle 1:

**Definition von Hypoglykämien**

asymptomatische Hypoglykämie	dokumentierter Blutzucker $\leq 3,9$ mmol/l (70 mg/dl) ohne Symptome
wahrscheinlich symptomatische Hypoglykämie	Symptome, aber nie verifiziert
dokumentierte symptomatische Hypoglykämie	Blutzucker $\leq 3,9$ mmol/l (70 mg/dl)
schwere Hypoglykämie	Fremdhilfe, Symptome und erniedrigter Blutzucker
Pseudohypoglykämie	typische Symptome, aber Blutzucker $\geq 3,9$ mmol/l (70 mg/dl)

Tabelle 2:

**Häufige Symptome einer Hypoglykämie**

Symptome des autonomen Nervensystem	Neuroglykopenische Symptome des ZNS
kalter Schweiß	Konfusion und Verlangsamung
Parästhesien	verschwommene Sicht/Diplopie
feiner Tremor	Müdigkeit und Schwäche
Hunger	«komisches» schwindliges Gefühl
Palpitationen	Stimmungsschwankungen
Angst	Wärmegefühl

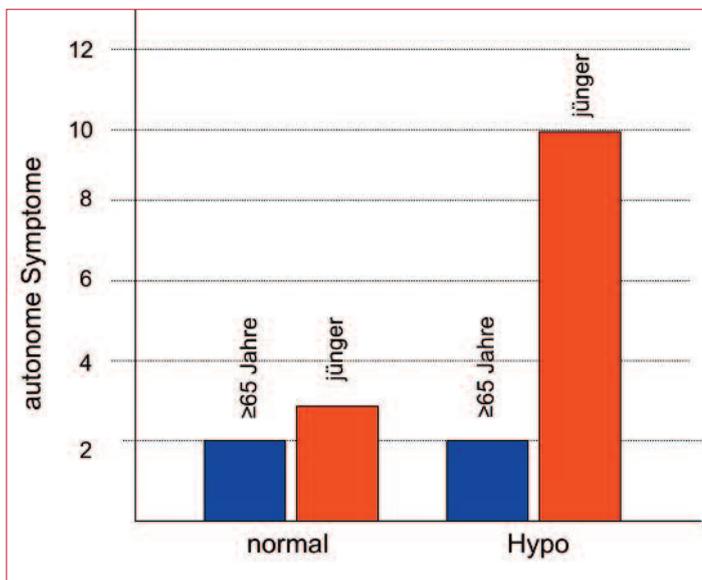


Abbildung: Reduzierte Wahrnehmung von Hypoglykämien im Alter. Es wurden Patienten im Alter über (blau) und unter (rot) 65 Jahren daraufhin untersucht, wie die Aktivierung autonomer Symptome bei einer 30-minütigen Hypoglykämie (Clamps von 2,8 mmol/l) erfolgt. Die Ausgangssituation ist benannt mit «normal», die Situation am Ende des Clamps mit «Hypo» (modifiziert nach [17]). Es zeigte sich, dass ältere im Vergleich zu jüngeren Patienten keinen Anstieg beziehungsweise keine Aktivierung autonomer und neuroglykopenischer Symptome aufwiesen.

schwere Hypoglykämien durchaus mit akuten Beeinträchtigungen der kognitiven Funktion einhergehen können, dass allerdings milde Hypoglykämien mit Blutzuckerwerten über

2,8 mmol/l (50 mg/dl) zu keiner klinisch relevanten Beeinträchtigung führen.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gibt es in Versorgungsforschungsdatensätzen Assoziationen zwischen Hypoglykämien und Demenz, wobei hierzu bis jetzt keine prospektiven Studien vorliegen (7). Des Weiteren besteht auch ein enger Zusammenhang zwischen Typ-2-Diabetes und erhöhtem Risiko für Alzheimer-Erkrankung und Depression (7–10). Das HAAF-Syndrom (hypoglycemia associated autonomic failure) ist durch eine reduzierte Gegenregulation gekennzeichnet (11–15). Die für die Gegenregulation verantwortlichen Hormone sind Glukagon, Adrenalin, Kortisol und Wachstumshormon. Glukagon und Adrenalin gelten als «schnelle» und Kortisol sowie Wachstumshormon als «verzögerte» Gegenregulatoren. Es ist bei Patienten mit Typ-1-Diabetes gezeigt worden, dass es bereits sehr frühzeitig zu einem Verlust von Alphazellen und damit zu einer reduzierten oder kaum nachweisbaren Glukagonfreisetzung kommen kann (16). Ob diese Patienten häufiger zu Hypoglykämien neigen, ist bis anhin unbekannt. Patienten mit fehlendem Glukagon haben allerdings als Gegenregulation nur die Adrenalinachse zur Verfügung.

In Bezug auf den Typ-2-Diabetes ist es wichtig zu erwähnen, dass autonome und neuroglykopenische Symptome bei älteren Menschen schwächer ausgeprägt sein können. Bremer et al. haben Patienten im Alter über und unter 65 Jahren mit einem hypoglykämischen Clamp untersucht, bei dem für 30 Minuten ein Blutzuckerwert von 2,8 mmol/l (50 mg/dl) eingestellt wurde (17). Es zeigte sich, dass ältere im Vergleich zu den jüngeren Patienten keinen Anstieg beziehungsweise keine Aktivierung autonomer und neuroglykopenischer Symptome aufwiesen (Abbildung). Daher wurde weiter oben

Tabelle 3:

**Durch Hypoglykämien vermittelte Effekte, die zu kardiovaskulärer Dysfunktion beitragen**

Risikofaktor	Effekte auf das Herz-Kreislauf-System
Thrombosenetendenz	↑ Monozyten-Plättchen-Aggregation
	↑ lösliche P-Selektin-Werte
	↑ Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1 (PAI-1)
	↑ partielle Thromboplastinzeit (PTT)
	↑ Fibrinogen und Faktor IV, Kalziumionen
abnorme kardiale Repolarisation	↑ Katecholamine (Hypokaliämie)
Entzündung	↑ QT-Intervall und QT-Streuung
	↑ Expression von CD40 auf Monozyten
	↑ lösliche CD40L im Serum
	↑ IL-5, IL-8, TNF- $\alpha$ und IL-1 $\beta$
Atherosklerose	↑ Entzündung
	↑ Endotheldysfunktion
	↑ oxidativer Stress
	↑ Aldosteron
	↑ ICAM, VCAM und E-Selektin

darauf hingewiesen, dass die Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Dunkelziffer darstellen.

In letzter Zeit wurde der Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und kardiovaskulären Folgen intensiv diskutiert. Klinische Studien konnten bisher nicht belegen, dass eine therapiebedingte Hypoglykämie Ursache für kardiovaskuläre Ereignisse ist. Klar ist allerdings, dass Hypoglykämien ein Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sein können. Hanefeld et al. (18) haben kürzlich systematisch kardiale Implikationen einer Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes zusammengestellt. Es gibt klinische Hinweise dafür, dass zum Beispiel experimentell kontrolliert induzierte Hypoglykämien mit einer Verlängerung des QT-Intervalls einhergehen können. Eine Verlängerung des QT-Intervalls ist in aller Regel mit einem erhöhten arrhythmogenen Risikopotenzial verbunden. Zudem sind aus dieser Arbeit in *Tabelle 3* wesentliche Phänomene zusammengestellt, die in Assoziation mit einer Hypoglykämie beobachtet werden können und wiederum direkt oder indirekt das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen könnten.

Bei Beobachtungsstudien wird deutlich, dass die Überlebensrate von Patienten mit akutem Koronarsyndrom beziehungsweise Herzinfarkt bei niedrigen Blutzuckerwerten sowie bei hohen Blutzuckerwerten höher ist – eine typische U-Kurve. Das gilt allerdings nicht allein für Patienten mit Diabetes mellitus, sondern auch für Nichtdiabetiker. Daher scheinen hierfür hypoglykämieassoziierte Reaktionen verantwortlich zu sein, die nicht in einem unmittelbaren Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus stehen.

**Was sind Risikofaktoren für Hypoglykämien?**

Risikofaktoren für Hypoglykämien betreffen im Wesentlichen das blutzuckersenkende Hormon Insulin, das Glukoseangebot selbst und das bereits oben beschriebene HAAF-Syndrom, welches mit einer verminderten Wahrnehmung sowie reduzierten Gegenregulationen verbunden ist.

Beim Insulin ist häufig die Dosierung ein Problem, das heisst entweder ist zu viel Insulin gegeben worden oder zum falschen Zeitpunkt oder das falsche Präparat. Zudem kann sich tatsächlich auch die Sensitivität erhöhen, wie zum Beispiel nach Gewichtsverlust oder einer deutlichen Verbesserung der Glukosetoxizität. Glukosetoxizität besagt, dass hohe Blutglukosespiegel nicht nur eine residuale Betazellfunktion von Patienten mit Typ-2-Diabetes beeinträchtigen können, sondern auch die Insulinsensitivität. Werden daher länger bestehende hohe Blutzuckerspiegel normalisiert, kommt es in aller Regel auch zu einem deutlichen Einsparpotenzial von Insulin. Zudem kann der Bedarf an Insulin erniedrigt sein, wie zum Beispiel bei körperlicher Aktivität oder auch bei Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel einer Niereninsuffizienz.

In Bezug auf die Glukose könnte die Zufuhr vermindert sein, wenn zum Beispiel Mahlzeiten ausgelassen werden oder Fastenprogramme durchgeführt werden. Zudem kann die endogene hepatische Glukoseproduktion, etwa durch Alkohol, reduziert oder die körperliche Aktivität erhöht und damit der Verbrauch von Glukose erhöht sein.

**Therapie und Prävention von Hypoglykämien**

Akut und im Notfall sollten 15 bis 20 g Kohlenhydrate appliziert werden. Bei schweren Hypoglykämien kann auch die Injektion von Glukagon notwendig werden. Dazu sollten Patienten und Angehörige geschult werden.

Die Patienten selbst und ihr Umfeld sollten über die Zusammenhänge des Blutzuckerspiegels mit der körperlichen Aktivität aufgeklärt werden. Ausserdem sollten sie den Einfluss der körperlichen Aktivität auf den Blutzucker einschätzen können. Das müssen Patienten gegebenenfalls auch selbst für sich ausprobieren. Zudem ist häufig praktischer Aufklärungsbedarf bei der Ernährungsweise angeraten. Das betrifft auch gegebenenfalls den nochmaligen Hinweis darauf, welche Nahrungsmittel typischerweise Kohlenhydrate enthalten.

*Tipp:* Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten auf die reduzierte Glukoseaufnahme im Zusammenhang mit einer protein- und fettreichen Ernährung hingewiesen werden, was bei Patienten, die mit einer Insulinpumpe behandelt werden, einen verlängerten oder geteilten Bolus möglich macht.

Bei Patienten mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sollten unbedingt Blutzuckerwerte < 3,3 mmol/l (60 mg/dl), besser < 5,0 mmol/l (90 mg/dl), vermieden werden! Es dürfen über mindestens drei Tage keine Hypoglykämien und Blutzuckerwerte unter 5,0 mmol/l auftreten. Man sollte frühzeitig auf eine entsprechend gezielte Schulung zur Wahrnehmungsstörung hinweisen und gegebenenfalls auch auf spezielle Zentren verweisen.

Grundsätzlich sollten die Insulindosis und die Insulinart sowie die Applikationsweise überprüft werden, und gegebenenfalls besteht hier eine klassische Indikation für die kontinuierliche Glukosemessung.

## Welche Hinweise gibt es für «unentdeckte» Hypoglykämien?

Nächtliche Hypoglykämien führen häufig zu einer Erhöhung der Nüchtern glukose und sind oft mit einer Störung der Qualität des Schlafes verbunden. Die Patienten fühlen sich morgens unausgeschlafen, wie «erschlagen», gegebenenfalls hatten sie Alpträume und sind verschwitzt. Hier muss der Blutzucker nachts zwischen 2 und 3 Uhr kontrolliert werden. Weitere Hinweise auf eine unentdeckte Hypoglykämie sind eine Diskrepanz zwischen HbA<sub>1c</sub>- und Blutzuckerwerten. Hier gilt die Daumenregel, dass ein HbA<sub>1c</sub> von 6,0 Prozent ungefähr einer mittleren Plasmaglukose von 7,0 mmol/l (125 mg/dl) entspricht. Jede Erhöhung des HbA<sub>1c</sub> von 1,0 entspricht etwa einer Erhöhung der mittleren Plasmaglukose von 1,7 mmol/l (30 mg/dl).

Zudem ist es die wichtigste Massnahme bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, Hypoglykämien zu vermeiden und orale Medikamente einzusetzen, die nicht zu Hypoglykämien führen. Das gilt nicht nur für Metformin, sondern auch für DPP-4- und SGLT-2-Hemmer. ❖

Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland  
Chefarzt Innere Medizin  
Asklepios Klinik St. Georg  
Lohmühlenstrasse 5, D-20099 Hamburg  
E-Mail: d.mueller-wieland@asklepios.com

Interessenkonflikte: Der Autor hat in den vergangenen drei Jahren Vortrags- und Beraterhonorare erhalten von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Janssen Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche und Sanofi-Aventis.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 14/2015. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor; Text und Abbildung wurden durch die Redaktion ARS MEDICI bearbeitet.

1. The DCCT research group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT research group. *Am J Med* 1991; 90(4): 450–459.
2. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46(2): 271–286.
3. Henderson JN et al.: Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diab Med* 2003; 20(12): 1016–1021.
4. McCall AL: Hypoglycemia in diabetes, therapy for diabetes mellitus and related disorders, 6<sup>th</sup> Edition, Chapter 40: 696–728.
5. Seaquist ER et al.: Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diab Care* 2013; 36(5): 1384–1395.
6. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM et al.: Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356(18): 1842–1852.
7. Biessels GJ: Diabetes: hypoglycemia and dementia in type 2 diabetes: chick or egg? *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(10): 532–534.
8. Languren G et al.: Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: An integrated view. *Neurochem Int* 2013; 63(4): 331–343.
9. Lin CH, Sheu WH: Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *J Intern Med* 2013; 273(1): 102–110.
10. Strachan MW et al.: Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(2): 108–114.
11. Dagogo-Jack SE et al.: Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 1993; 91(3): 819–828.
12. Gold AE et al.: Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diab Care* 1994; 17(7): 697–703.
13. Graveling AJ, Frier BM: Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diab Metab* 2010; 36 (Suppl 3): S64–74.
14. Jones TW et al.: Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during Sleep. *N Engl J Med* 1998; 338: 1657–1662.
15. Schwartz NS: Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79(3): 777–781.
16. Gerich JE et al.: Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 1973; 182(4108): 171–173.
17. Bremer JP et al.: Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2009; 32(8): 1513–1517.
18. Hanefeld M et al.: Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes – a systematic review. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 135.